

## ●症 例

## シタフロキサシン長期投与が有効であった多剤耐性ノカルジア膿胸の1例

及川 卓 加藤 諒 中川 研  
水野 史朗 長内 和弘 梅 博久

要旨：症例は76歳，女性．胸膜炎に対しスルバクタム/アンピシリン投与を行い改善したが，レボフロキサシンに変更後より再燃し，膿胸となった．胸水より多剤耐性グラム陽性桿菌を検出，後に *Nocardia farcinica* と判明した．胸腔ドレナージおよびイミペネム/シラスタチンとミノサイクリン投与を行った後，スルファメトキサゾール-トリメトプリム（ST）合剤に変更するも改善は認められなかった．シタフロキサシン投与後より炎症反応の改善を認め，1年間の投薬継続にて根治した．多剤耐性 *N. farcinica* において，シタフロキサシンが有効であることが示唆された．

キーワード：シタフロキサシン，肺ノカルジア症，膿胸，多剤耐性

Sitafloxacin, Pulmonary nocardiosis, Empyema thoracis, Drug resistance

## 緒 言

ノカルジア症は，感染症全般からみると頻度は少ないが，immunocompromised hostの増加に伴い徐々に症例数が増えている．従来，ノカルジア症の治療としてスルファメトキサゾール-トリメトプリム（sulfamethoxazole-trimethoprim：ST）合剤が用いられてきたが，ST合剤を含め複数の抗菌薬に耐性のノカルジア症も報告されており，治療に難渋する症例もある．特に，*Nocardia farcinica* は多剤耐性傾向であることが多い．抗菌薬治療を長期に要する感染症であり，内服による治療継続が可能となれば大変有用であると思われる．今回，内服抗菌薬治療への移行にあたりシタフロキサシン（sitafloxacin）が有効であった，多剤耐性傾向の強いノカルジア膿胸（多剤耐性ノカルジア膿胸）の症例を経験したため報告する．

## 症 例

患者：76歳，女性．

主訴：発熱，右胸痛．

家族歴：特記すべきことなし．

既往歴：71歳，連合弁膜症手術〔人工弁置換術，ワ



Fig. 1 Chest radiograph on admission showing an infiltrative shadow and pleural effusion in right lower lesion.

ルフアリン（warfarin）服用中〕，硬膜下出血．

喫煙歴：なし．

飲酒歴：なし．

現病歴：連合弁膜症術後より前医通院中であった．2009年6月，発熱および右胸痛を主訴に前医を受診，胸部X線写真にて右肺炎，胸膜炎と診断され入院した（Fig. 1, 2）．スルバクタム/アンピシリン（sulbactam/ampicillin）投与を開始し解熱傾向となるも陰影の改善に乏しく，金沢医科大学病院へ転院となった．スルバクタム/アンピシリンを約4週投与し炎症反応の改善を認

連絡先：及川 卓

〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学1-1

金沢医科大学呼吸器内科学

(E-mail: t-oikawa@kanazawa-med.ac.jp)

(Received 16 Nov 2012/Accepted 21 Jan 2013)



Fig. 2 Chest CT taken on admission showing consolidation in right lower lesion.



Fig. 3 Chest radiograph taken on readmission showing a homogenous nodular shadow and pleural effusion in the right lower lesion.



Fig. 4 Chest CT taken on readmission showing empyema thoracis in right lower lesion.



Fig. 5 Chest CT after drainage.

めたため、レボフロキサシン (levofloxacin) 内服下にて退院とした。しかし、数日後高熱を認め再入院した。再入院時の検査所見を示す (Table 1)。スルバクタム/アンピシリン投与を再開するも解熱せず、喀痰培養より methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) も認めためてイコプラニン (teicoplanin) + セフトリアキソン (ceftriaxone) に変更するも改善を認めなかった。胸部 X 線写真および胸部 CT にて胸水を認め (Fig. 3, 4)、胸水穿刺を行ったところ胸水は膿性であり、膿胸と診断、胸腔ドレナージを行った (Fig. 5)。2 日目の胸水培養よりグラム陽性桿菌が発育、検査技師より菌の形状や培地の状況より *Nocardia* の可能性を示唆する報告があり、抗菌薬はイミペネム/シラスタチン (imipenem/cilastatin) + ミノサイクリン (minocycline) に変更した。当院で同定不可能な多剤耐性傾向の強いグラム陽性桿菌

であったため (Table 2)、東洋紡 gene analysis に菌同定を依頼し、*N. farcinica* による膿胸と診断した。抗菌薬投与および胸腔ドレナージ後より解熱傾向となり、1ヶ月後 CRP も陰性化した。内服抗菌薬への変更を希望したため ST 合剤 4 錠/日の内服に変更した [クレアチニンクリアランス (Ccr) : 28.3 ml/min であり、添付文書に従い ST 合剤投与量を 50% に減量した]。しかし、ST 合剤開始 12 日後より高熱を認めため、ST 合剤を中止し、イミペネム/シラスタチン + ミノサイクリン点滴を再開した。解熱傾向となるも微熱が遷延、3ヶ月ほど投与を継続するも、CRP は弱陽性のまま推移した。患者より内服抗菌薬への変更および退院希望があり、シタ

Table 1 Laboratory findings on readmission

Peripheral blood		BUN	33 mg/dl
RBC	259 × 10 <sup>4</sup> /μl	Cr	1.42 mg/dl
Hb	7.5 g/dl	TP	6.8 g/dl
Ht	23.1%	Alb	2.7 g/dl
WBC	6,930/μl	T-bil	0.5 mg/dl
Neut	84.7%	LDH	359 U/L
Lymph	9.1%	AST	30 U/L
Mono	4.6%	ALT	25 U/L
Eos	0.6%	γ-GTP	50 U/L
Baso	0.2%	ALP	409 U/L
Plt	18.8 × 10 <sup>4</sup> /μl	Glu	109 mg/dl
		HbA1c (JDS)	5.2%
Biochemistry		Serology	
Na	136 mEq/L	CRP	17.74 mg/dl
K	4.1 mEq/L	β-D-Glucan	<6 pg/ml
Cl	102 mEq/L		

Table 2 Culture of pleural effusion

Gram stain	Culture	Drug	Drug susceptibility
GPC (-)	Gram positive-rod	ABPC	R
GNC (-)		ABPC/SBT	R
GPR (1+)		CCL	R
GNR (-)		CTX	R
YEAST (-)		CTRX	R
		MEPM	R
		GM	R
		EM	R
		TC	R
		LVFX	R
		CP	R
		ST	R

フロキサシン 50 mg/日に変更したところ、速やかに CRP 陰性化を認めた (Ccr: 60 ml/min 未満であり、添付文書に従いシタフロキサシン投与量を 50% に減量した)。副作用等も問題なく、長期内服可能と判断し、退院した。その後、外来にてシタフロキサシンを 1 年間継続するも炎症反応再燃を認めず、抗菌薬投与を中止した。中止後 1 年以上経過するが、今のところ再燃を認めていない。

## 考 察

*Nocardia* は、放線菌目 *Nocardia* 科に属する好気性グラム陽性桿菌で、土壤中に広く分布し弱抗酸性を有する。創傷部からの菌侵入による皮膚型、経気道感染による肺病変から血行性に全身播種する内臓型に分類され、慢性・亜急性の化膿性炎症を起こす。内臓型は診断・治療の遅れにより 15~40% に血行性全身播種をきたすことが知られており、約 64% は易感染性を有する症例に発症する。リスクファクターとしては、ステロイド、chronic obstructive pulmonary disease (COPD)、関節リウマチ、Evans 症候群、臓器移植、acquired immune deficiency syndrome (AIDS)、アルコールなどが知られている<sup>1)</sup>。*Nocardia* は 2010 年時点で 68 種類報告されているが、臨床問題となるのは、*N. asteroides*, *N. farcinica*, *N. nova*, *N. brasiliensis*, *N. otitidiscaviarium* の 5 菌種である<sup>2)</sup>。診断には気管支鏡や感染局所からの菌の検出が有用である。常在菌ではないため喀痰からの菌の検出も重要な情報となる。発育速度が緩徐であり、コロニー形成までに 2~4 週間を要する。寒天培地上に生育した *Nocardia* のコロニーはきわめて特徴的で、一般に硬く、コロニーの周囲が寒天状に食い込むような生育を示す。電子顕微鏡では菌糸状にみえ、他の細菌との区別が可能

な場合が多い<sup>2)</sup>。2004 年、*N. farcinica* の全ゲノム解析結果が公開されたことにより<sup>3)</sup>、現在 *Nocardia* の同定は、16S rRNA 遺伝子の塩基配列の類似性に基づいて可能となっている<sup>2)</sup>。

肺ノカルジア症の画像所見は多彩であるが、単発ないし多発する浸潤影や結節影がよくみられ、内部に空洞や膿瘍を示唆する低吸収域を伴うことが多く、胸水や胸膜肥厚を認めることが多い<sup>4)</sup>。AIDS 症例では、空洞や多発結節が多い<sup>4)</sup>。内臓ノカルジア症では、15~44% に脳膿瘍を認める<sup>5)</sup>。他の脳膿瘍と異なり、ノカルジア脳膿瘍の死亡率は単発で 33%、多発で 66% と高率である<sup>6)</sup>。

治療は ST 合剤を第一選択、第二選択薬としてカルバペネム (carbapenem)、テトラサイクリン (tetracycline)、ペニシリン (penicillin)、アミノグリコシド (aminoglycoside)、ニューキノロン系薬などが推奨されている<sup>6)7)</sup>。アルベカシン (arbakacin) やリネゾリド (linezolid) の有効性も報告されている<sup>8)</sup>。治療期間は 6~12 ヶ月の長期治療が必要である。特に中枢神経病変や免疫不全例では 12 ヶ月治療が推奨されている<sup>1)</sup>。*Nocardia* は菌種により抗菌薬感受性が異なることが知られている。特に *N. farcinica* は、菌株によってはアミカシン (amikacin) やリネゾリドを除く多くの抗菌薬に耐性を認めることが知られている<sup>2)</sup>。本症例の胸水培養結果でも、ペニシリン系、セフェム系、カルバペネム系、ゲンタマイシン (gentamicin)、テトラサイクリン、レボフロキサシン、ST 合剤に耐性を示した。菌株が残っておらず、アミカシンやリネゾリドの感受性を検討することはできなかった。

今回、感受性ディスク上ではメロペネムとテトラサイクリンに対し耐性を示したが、イミペネム/シラスタチン + ミノサイクリンにて一時的ではあるが寛解状態と

なった。過去にも *in vitro* での感受性と実際の臨床効果に乖離を認めた報告がある<sup>9)</sup>。本症例も *in vitro* での感受性結果と乖離し一時的に寛解状態となったが、感受性不良のためか、長期投与による新たな耐性獲得のためか、のちに治療効果が乏しくなったものと考えられる。

*Streptococcus pneumoniae* への感受性向上を目指しモキシフロキサシン (moxifloxacin) などのレスピラトリーキノロンが開発されてきたが、グラム陰性菌への感受性はレボフロキサシンと同等もしくはそれ以下といわれている<sup>10)</sup>。シタフロキサシンは、グラム陽性菌だけでなく、グラム陰性菌に対する感受性が特に向上したことが確認されているが、*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydiaceae*, 嫌気性菌など、幅広い菌に対する感受性の向上も確認されている<sup>10)11)</sup>。宮崎と岩田は、*Nocardia* 属菌標準株および臨床分離株を用い19薬剤の抗菌薬感受性測定を行い、キノロン系薬の有用性を検討した<sup>12)</sup>。この検討において、*N. farcinica* におけるキノロン系抗菌薬の感受性はおおむね良好であったが、すべての菌株において感受性が良好であったのはシタフロキサシンのみであった。今後、多くの *Nocardia* 菌株にてシタフロキサシンの感受性を確認し、他の *Nocardia* 感染症例でも治療効果が期待できる薬剤であるかどうかの検討が必要と考えられた。

ノカルジア症は長期治療を要することが多い感染症であり、ST合剤に耐性を有する菌の場合、点滴抗菌薬の長期投与を余儀なくされる症例も多いことと思われる。本症例は、腎機能障害、難聴がありアミカシンの長期使用が難しく、抗菌薬選択に苦慮した。幸いにもシタフロキサシンに変更したところ遷延していた微熱、炎症反応は速やかに正常化した。腎障害のため50 mg/dayにて投与したが、長期投与を行っても副作用は認められなかった。シタフロキサシンは、Ccr 60 ml/min未満の症例では50 mg 1日1回投与への減量が推奨されている<sup>13)</sup>。また、高齢者における解析でも、吸収・排泄機能低下が存在することが確認されている<sup>14)</sup>。我が国ではいまだにシタフロキサシン長期投与症例の報告はないが、本症例は投薬後、慎重に経過観察することにより副作用なく長期投与しえた。シタフロキサシン長期投与例の報告はいまだになく、慎重な経過観察が必要と考えられる。

シタフロキサシンが有効であったと考えられる多剤耐性ノカルジア膿胸の1例を経験した。シタフロキサシンが他の *Nocardia* 菌株にも有効かどうか、さらなる検討が必要と思われる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

## 引用文献

- 1) Martínez Tomás R, Menéndez Villanueva R, Reyes Calzada S, et al. Pulmonary nocardiosis: risk factors and outcomes. *Respirology* 2007; 12: 394-400.
- 2) 三上 襄. 病原性放線菌の分類学的研究と新たな研究展開. *日医真菌会誌* 2010; 51: 179-92.
- 3) Ishikawa J, Yamashita A, Mikami Y, et al. The complete genomic sequence of *Nocardia farcinica* IFM 10152. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 14925-30.
- 4) Buckley JA, Padhani AR, Kuhlman JE. CT features of pulmonary nocardiosis. *J Comput Assist Tomogr* 1995; 19: 726-32.
- 5) Torres HA, Reddy BT, Read H, et al. Nocardiosis in cancer patients. *Medicine* 2002; 81: 388-97.
- 6) Mamelak AN, Obana WG, Flaherty JF, et al. *Nocardia* brain abscess: treatment strategies and factors influencing outcome. *Neurosurgery* 1994; 35: 622-31.
- 7) Weber L, Yium J, Gawkins S. Intracranial *Nocardia* dissemination during minocycline therapy. *Transpl Infect Dis* 2002; 4: 108-12.
- 8) 渋谷理恵, 館田一博, 木村総一郎, 他. ノカルジア属細菌の分子生物学的同定法と抗菌薬感受性に関する検討. *日臨微生物誌* 2006; 16: 81-8.
- 9) 内橋義人, 篠山隆司, 池田 充, 他. 免疫不全状態でない患者に発症し、ミノマイシンで軽快した小脳ノカルジア膿瘍の1例. *脳神外ジャーナル* 2006; 15: 652-6.
- 10) 神田裕子, 黒坂勇一, 藤川香津子, 他. Sitaifloxacinの細菌学的評価. *日化療会誌* 2008; 56 (S-1): 1-17.
- 11) Fujikawa K, Chiba M, Tanaka M, et al. In vitro antibacterial activity of DX-619, a novel des-fluoro (6) quinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 3040-5.
- 12) 宮崎泰斗, 岩田基秀. 薬剤耐性 *Nocardia* 属菌に対する新規治療薬に関する研究. *東邦医会誌* 2010; 57: 297-8.
- 13) 中島光好, 河田幸道. Sitaifloxacinの腎機能障害者における体内動態. *日化療会誌* 2008; 56 (S-1): 21-4.
- 14) 関野久邦. 高齢者における Sitaifloxacinの体内動態. *日化療会誌* 2008; 56 (S-1): 18-20.

**Abstract****A case of empyema thoracis by *Nocardia farcinica* successfully treated with sitafloxacin**

Taku Oikawa, Ryo Kato, Ken Nakagawa, Shiro Mizuno, Kazuhiro Osanai and Hirohisa Toga  
Department of Respiratory Medicine, Kanazawa Medical University

A 76-year-old woman was referred to our hospital because of pleuritis. Initially, the patient responded to sulbactam/ampicillin administration, but she developed an empyema thoracis after changing to oral levofloxacin administration. A multidrug-resistant gram-positive bacillus was cultured from her pleural effusion, and the isolates were identified as *Nocardia farcinica*. She was treated with pleural drainage by imipenem/cilastatin and minocycline administration, but her symptoms worsened after changing to oral sulfamethoxazole-trimethoprim. After changing to sitafloxacin administration, however, the patient gradually recovered and was cured one year later. Sitafloxacin may be useful in other cases of nocardiosis.